



AWMF-Register Nr.	015/072	Klasse:	S2k
-------------------	---------	---------	-----

Leitlinie

Die Vulvovaginalkandidose

(außer chronisch mukokutaner Kandidose)

- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
- Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AGII)
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
- Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft (DMyKG)

Zusammenfassung

Die östrogenisierte Vagina ist in mindestens 20 %, in der späten Schwangerschaft und bei immunsupprimierten Patientinnen in mindestens 30 % durch Candidaarten kolonisiert. Meistens handelt es sich dabei um *Candida albicans*.

Wirtsfaktoren, besonders lokale Abwehrmechanismen, Genpolymorphismen, Allergien, Serumglukosespiegel, Antibiotika, psychosozialer Stress und Östrogene beeinflussen das Risiko für eine Candida- Vulvovaginitis. Non-albicans- Arten, besonders *Candida glabrata*, in sehr seltenen Fällen auch *Saccharomyces cerevisiae*, verursachen mit regionalen Unterschieden in weniger als 10 % aller Fälle eine Vulvovaginitis, die meist mit geringeren klinischen Zeichen und Symptomen einhergeht, als es bei einer *Candida albicans*-Vaginitis üblich ist.

Typisch sind prämenstrueller Juckreiz, Brennen, Rötung und nicht riechender Ausfluss. Obwohl Juckreiz und Rötung des Introitus und der Vagina typische Symptome sind, leiden nur 35 - 40 % der Frauen, die genitalen Juckreiz angeben, tatsächlich unter einer Vulvovaginalkandidose.

Anamnese, klinische Untersuchung und die mikroskopische Untersuchung des Vaginalinhaltes mit 400-facher Vergrößerung durch Licht-, noch besser Phasenkontrastmikroskopie sind zur Diagnostik obligat. In klinisch und mikroskopisch unsicheren Fällen oder bei chronisch rezidivierenden Fällen sollte eine Pilzkultur mit Erregerdifferenzierung und im Fall von Non-*Candida albicans*-Arten eine minimale Hemmkonzentrations (MHK) - Bestimmung erfolgen.

Die seltenere chronische mukokutane Kandidose, die bei beiden Geschlechtern vorkommt, ist ein eigenes Krankheitsbild mit anderen Ursachen sowie anderen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen.

Die Therapie mit jedem auf dem Markt befindlichen Antimykotikum (Polene, z. B. Nystatin, Imidazol, z. B. Clotrimazol und viele andere, Ciclopiroxolamin) ist bei akuten Fällen leicht durchführbar und in über 80% der Fälle erfolgreich. Alle vaginalen Zubereitungsformen von Polyenen, Imidazolen und Ciclopiroxolamin, aber auch orale

Triazole (Fluconazol, Itraconazol), die nach Angabe der Hersteller in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden sollten, sind gleich erfolgreich. *Candida glabrata* ist gegen die üblichen Dosierungen aller für gynäkologische Zwecke zugelassenen Antimykotika klinisch nicht ausreichend empfindlich. Deshalb werden im Ausland vaginale Borsäurezäpfchen (600 mg 1- 2 täglich für 14 Tage) oder Flucytosin-Vaginalzäpfchen empfohlen. Das erstere ist in Deutschland nicht erlaubt, das zweite nicht verfügbar. Deshalb wurden in Deutschland 800 mg Fluconazol pro Tag oral für 2 bis 3 Wochen empfohlen. Wegen klinischer Persistenz von *C. glabrata* trotz hoher Fluconazoldosen werden oral Posaconazol oral oder Echinocandine, z. B. Micafungin) diskutiert, was extrem teuer, für diese Indikation nicht zugelassen und durch Studien mit klinischer Evidenz nicht gestützt ist. Eine Resistenz gegen *Candida albicans* spielt klinisch im Fall der Vulvovaginalkandidose bei Verwendung von Polyenen oder Azolen aber keine bedeutende Rolle.

Candida krusei ist gegen die Triazole Fluconazol und Itraconazol resistent. Deshalb sollten hier lokale Imidazole oder Ciclopiroxolamin oder Nystatin zur Anwendung kommen. Allerdings liegen dazu keine Studien vor. Nebenwirkungen, Toxizität, Embryotoxizität und Allergie sind klinisch nicht bedeutend. Eine vaginale Behandlung mit Clotrimazol im ersten Trimester einer Schwangerschaft reduziert die Rate von Frühgeburten.

Obwohl es nicht notwendig ist, die vaginale *Candida*kolonisation bei gesunden Frauen zu therapieren, wird eine vaginale Antimykotikagabe in Deutschland im dritten Trimester einer Schwangerschaft empfohlen, um die Rate des „Mundsoors“ und der „Windeldermatitis“ bei reifen gesunden Neugeborenen zu reduzieren.

Die chronisch rezidivierende Vulvovaginalkandidose (CRVVC) wird intermittierend mit einer Suppressionstherapie behandelt, solange immunologische Therapien nicht verfügbar sind. Die Rückfallquote bei wöchentlicher bis monatlicher oraler Fluconazoltherapie über etwa 6 Monate liegt in bisherigen Studien bei etwa 50 % nach Ende der Suppressionstherapie. Gute Ergebnisse wurden mit einem Fluconazolregime erzielt, bei dem initial in der ersten Woche an 3 Tagen je 200 mg Fluconazol und bei Beschwerde- und Pilzfreiheit eine Dosis-reduzierende Erhaltungstherapie über ein ganzes Jahr mit schließlich 1 x 200 mg pro Monat gegeben werden (Tab. 5). Zukünftige

Studien sollten eine *Candida*-Autovakzination, Antikörper gegen *Candida*-Virulenzfaktoren und andere immunologische Versuche einschließen. Auch sollten Probiotika mit geeigneten Laktobazillusstämmen in zukünftigen Studien wegen ermutigender Resultate untersucht werden. Von der OTC-Therapie (Selbsttherapie durch die Patientin) muss wegen einer hohen Rate von falschen Indikationen abgeraten werden.

1. Methoden

1.1. Literaturrecherche

Primär (Stand 2/2010) wurde eine Medline/PubMed-Suche mit Schlüsselwort „Vulvovaginal candidosis“ durchgeführt und ergab 2886 Titel; eine Suche mit den Schlüsselworten „Vulvovaginal candidosis therapy studies“ ergab 237 reviews. Alle wurden nach Titel und Abstract durchsucht, aber es blieben nur wenige randomisierte oder prospektiv-kontrollierte Studien übrig (Fong 1992, Quereux et al. 2000, Upmalis et al. 2000, Lowe et al. 2004, Sobel et al. 2004, Meyer et al. 2006, Donders et al. 2008). Es gab nur 3 Metaanalysen oder Cochrane- Analysen (Pitsouni et al. 2008, Watson et al. 2002, Young und Jewell 2001) und zwei Leitlinien (Mendling und Seebacher 2008, Bond et al. 2003). Dem wurde zu dieser Überarbeitung eine erneute Suche mit gleicher Methode für Arbeiten der letzten 5 Jahre (Stand 10.11.2013) angeschlossen, die 357 Treffer mit 44 Reviews und 32 klinischen Studien ergab.

Auf eine systematische Bewertung der Literatur und eine Extraktion in Evidenztabelle wurde bei Klassifikation S2k verzichtet. Gleichwohl wurde die Literatur durch die beteiligten Experten kritisch gewürdigt.

Zum Konsensverfahren, der Patientenbeteiligung, der Bewertung und dem Umgang mit potentiellen Interessenskonflikten, der Beteiligung der verschiedenen Fachgesellschaften und der Gültigkeitsdauer siehe Leitlinienreport im Anhang!

1. Einführung

Die Vulvovaginalkandidose ist eine Infektion der östrogenisierten Vagina und des Vestibulums, die sich auch auf die Außenseite der kleinen Labien, die großen Labien und die Interkruralregion und die Perianalregion ausdehnen kann. Eine Kandidose der

Zervix oder des Endometriums ist nicht bekannt. Eine konnatale, fetale Kandidose und eine Candida-Amnionitis sind selten möglich.

Die Bezeichnung „Vulvovaginalkandidose“ oder „*Candida albicans*-Vulvovaginitis“ werden bevorzugt (Odds et al, 1992). Die Endung „-iasis“ sollte parasitären Infektionen vorbehalten bleiben z. B. Trichomoniasis (Loeffler 1983), sie wird aber wegen der weiten Verbreitung im angloamerikanischen Schrifttum leider häufig benutzt.

2. Zusammenfassung der Empfehlungen

3.1 Die Diagnosestellung der vulvovaginalen Kandidose erfolgt immer durch eine Kombination aus Anamnese, klinischen Zeichen und Symptomen und dem Nachweis von Hefepilzen, die üblicherweise durch mikroskopische Untersuchungen des Nativpräparates aus Vaginalflüssigkeit (400-fache Vergrößerung, Licht- oder besser Phasenkonstrastmikroskopie) durchgeführt wird. In Zweifelsfällen, bei rezidivierenden oder komplizierten Fällen ist eine Hefepilzkultur mit Artbestimmung notwendig. Serologische Antikörpertiterbestimmungen werden nicht empfohlen.

3.2 Die topische Therapie einer akuten Vulvovaginalkandidose ist mit Polyenen (Nystatin), mit Imidazolen oder mit Ciclopiroxolamin in einer großen Zahl verschiedener Zubereitungen wie Vaginaltabletten, Ovula oder Vaginalcremes für eine Behandlungsdauer von einem Tag bis zu einer Woche möglich oder mit oralen Triazolen (1-Tag-Behandlung), außerdem mit antimykotischen Hautcremes für die Vulva. Alle verglichenen unterschiedlichen Therapieregimes führten zu klinisch und mykologisch ähnlich guten Therapieergebnissen. Die Datenlage zur Therapie mit Antiseptika (z. B. Hexetidin, Octenidin, Dequaliniumchlorid) ist spärlich, wenn auch Hinweise für ihre Wirksamkeit vorliegen. Sie wirken aber naturgemäss auch gegen die physiologische Vaginalflora.

Eine asymptomatische Kolonisation muss nicht behandelt werden, falls keine Immunsuppression oder Begleiterkrankungen oder eine chronisch rezidivierende Vulvovaginalkandidose vorliegen. Zur Behandlung der vaginalen Kolonisation während der Schwangerschaft siehe 3.5.

3.3 Die topische Therapie der chronisch rezidivierenden *Candida albicans*-Vulvovaginitis besteht - entsprechend dem Mangel an kausalen immunologischen Therapiemöglichkeiten – in einer suppressiven intermittierenden antimykotischen Therapie mit einem oralen Triazol über einen Zeitraum von Monaten. Die besten Resultate werden bisher mit dem Fluconazolregime von Donders et al. (2008) erzielt (Tab. 5).

3.4 Die bei *Candida albicans* üblichen vaginalen oder oralen Behandlungen sind bei *Candida glabrata*-Vaginitis weniger oder kaum wirksam. Deshalb wird im Ausland empfohlen, vaginale Borsäurezäpfchen 600 mg pro Tag für 14 Tage zu geben. Ebenso wird von einigen Autoren empfohlen, Amphotericin B-Ovula, vaginales 17%-iges Flucytosin oder oral 800 mg Fluconazol pro Tag für 2-3 Wochen zu geben (siehe auch 10.6). In Deutschland wurden auch Posaconazol p.o. für 15 Tage in Kombination mit einer lokalen Nystatin- und/oder Ciclopiroxolamintherapie sowie Micafungin vorgeschlagen (Tietz 2012).

Candida krusei ist gegen Fluconazol oder Itraconazol praktisch resistent (in vitro auch gegen Imidazole, in vivo jedoch nicht) und sollte deshalb mit lokalen Imidazolen, z. B. Clotrimazol, oder Ciclopiroxolamin (oder z. B. Borsäure in den USA) behandelt werden.

3.5 In Deutschland gibt es eine Empfehlung zur antimykotischen Behandlung der asymptomatischen vaginalen *Candida*-Kolonisation während der letzten 6 Schwangerschaftswochen, um eine vertikale Transmission während der vaginalen Geburt auf das reife, gesunde Neugeborene zu verhindern. So kann die neonatale Kandidainfektion von über 10 % der reifen, gesunden, von der Mutter kolonisierten Neugeborenen, die meist in der 2. - 4. Lebenswoche auftritt, signifikant reduziert werden (siehe auch 10.2).

3. Mikrobiologie

Candida albicans bildet in vitro Blastosporen, Keimschläuche, Pseudomyzelien, echte Myzelien und auf Spezialnährböden auch Chlamydosporen. *Candida glabrata* kommt praktisch nur als Blastospore vor. Die Pseudohyphenbildung (außer von *C. glabrata* und

einigen anderen *Candida*-arten, die nur als Blastosporen vorkommen) ist Hinweis für eine Infektion (Mendling 2006, Sobel 2007).

Candida-arten und -stämme unterscheiden sich in der Pathogenität (in vitro), so dass sich eine Kandidose je nach *Candida*-stamm und mehr oder weniger schwachen Abwehrmechanismen des Wirtes entwickeln kann (de Bernadis et al. 2005).

85 bis 95 % der die Vagina kolonisierenden *Candida*-Spezies bei prämenopausalen und schwangeren, asymptomatischen, gesunden Frauen und bei Frauen mit akuter Vaginalkandidose sind *Candida albicans*, während non- *Candida albicans*-Arten, besonders *Candida glabrata*, häufiger bei postmenopausalen, bei diabetischen und bei immunsupprimierten Frauen gefunden werden (Odds 1988, Goswami et al. 2000, de Leon et al. 2002, Corsello et al. 2003, Paulitsch et al. 2006, Goswami et al. 2006, Mendling et al. 2007). Es gibt erhebliche regionale Unterschiede in der Verteilung der *Candida*-arten (Tab. 1 und 2 als Beispiel für Berlin), aber keine Beweise für das gehäufte Vorkommen von non *Candida albicans* -Arten bei der vaginalen Kolonisation: In einer retrospektiven PCR-gestützten Analyse von 93.775 zervikovaginalen Abstrichen aus 4 Jahren, die zur Abklärung von Vulvovaginalkandidosen entnommen worden waren, waren *C. albicans* mit 89%, *C. glabrata* mit 7,9% und andere *Candida*-arten mit jeweils unter 2% Häufigkeit vertreten (Vernitzky et al. 2008), was auch aus deutschen (Mendling et al. 2004, Mendling et al. 2007) und englischen Studien (Hettiarachchi et al. 2010) bekannt ist.

Candida krusei, *Candida guilliermondii*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* und andere Spezies können in Einzelfällen eine Vulvovaginitis mit typischen Symptomen verursachen (Spinillo et al. 1995, Singh et al. 2002, Nyirjesy et al. 2005, Mendling et al. 2007, Sobel 2007).

Saccharomyces cerevisiae verursacht sehr selten vaginale Beschwerden (Sobel 1993, Mendling 2006), wurde aber asymptomatisch in 1 bis 2 % der vaginalen Kulturen identifiziert (Mendling et al. 2007, Paulitsch et al. 2006) (Tab. 3).

Man hat verschiedene Genotypen von *Candida albicans*-Stämmen bei asymptomatischen Frauen und bei solchen mit akuter *Candida*-Vaginitis identifiziert (Li

et al. 2008). Durch PCR konnten identische *Candida albicans*-Stämme sowohl im Orintestinaltrakt und der Scheide der selben Frau als auch in der Scheide der Frau und im Sperma ihres asymptomatischen Partners nachgewiesen werden (Mendling et al 1998).

5. Virulenzfaktoren von *Candida albicans*

Der erste Schritt von der Kolonisation zur Infektion ist die Adhärenz der *Candidazelle* an der Vaginalwand mit Hilfe von Mannoproteinen (Sobel et al. 1981, Farrell und Hawkins 1983, Thrumbore und Sobel 1986).

Die Fähigkeit zur (Pseudo-)Hyphenbildung und die Sekretion von hydrolytischen Proteinen wie z.B. sekretorische Aspartatproteinasen (Sap 1 – 10) sind wahrscheinlich die bedeutendsten Virulenzfaktoren (Rüchel et al. 1982, de Bernardis et al. 1990, Naglik et al. 2004). Diese korrelieren mit der Pathogenität (Cassone et al. 1987, Ghannoum 2000).

Siderophore ermöglichen die Nutzung von Wirtseisen (Ismail und Lupan 1986, Ghannoum und Abu-El Teen 1990). Weitere Wirtsfaktoren sind eine starke pH-Toleranz von 2 bis 11 (Meinhof 1974) und Enzyme, die *Candida albicans* das Überleben in Makrophagen ermöglichen (Lattif et al. 2006).

Bakterien oder Pilze können Biofilme bilden, in denen sie allein oder symbiotisch mit anderen in einer Matrixsubstanz stark organisiert und geschützt sind. Auler et al. (2010) und Chassot et al. (2008) beschrieben ein Biofilm-Phänomen von *C. albicans* an Intrauterinpressaren. Bei systematischen Untersuchungen von Frauen mit Vulvovaginalkandidosen in Berlin und in China mit klarer Definition, was unter Biofilm zu verstehen ist, konnten an zahlreichen Vaginalgewebeproben aber keine *Candida* - Biofilme festgestellt werden, wohl aber das schon seit langem (Schnell und Voigt 1974) bekannte Phänomen, dass Pseudohyphen von *Candida* 8 bis 10 Zelllagen tief ins Vaginalgewebe vordringen aber auch zahlreiche Bakterien der abnormalen Vaginalflora mit in das Gewebe eindringen lassen, was erstmals bei Vulvovaginalkandidosen durch Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (FISH) gezeigt werden konnte (Swidsinski et al. 2013).

Der Schritt von der Kolonisation zur Vaginitis ist bisher nicht ganz verstanden und belegt die Bedeutung von Wirtsfaktoren (Fidel 2005). Jedenfalls kommt es nach Kolonisation zunächst zu Adhärenz am Vaginalepithel, dann mit Hilfe von *Candida*-Virulenzfaktoren, insbesondere sekretorischen Aspartatproteasen, zur Invasion bzw. Infektion und Inflammation.

6. Genitale Kolonisation

Entsprechend der Östrogenisation der Vagina (Dennerstein und Ellis 2007) und Östrogenrezeptoren bei *Candida albicans* (Powell 1984, Tarry et al. 2005) sind Mädchen vor der Menarche und Frauen nach der Menopause weniger häufig vaginal kolonisiert und leiden deshalb meist nicht an einer *Candida*-Vaginitis. So wurde auch in Tierversuchen festgestellt, dass Vaginalkandidosen nur nach Zugabe von Östrogenen bei kastrierten Tieren auftreten konnten. Gesunde, nicht schwangere und prämenopausale Frauen sind in etwa 20 bis 30 % der Fälle vaginal kolonisiert, schwangere Frauen in mindestens 30 % im dritten Trimenon und Frauen mit Immundefiziten in mindestens 30 %, sofern kulturelle Nachweismethoden verwendet werden (Odds 1988, Mendling et al. 2007) (Tab. 1 und 2). Mit PCR ist der Nachweis einer vaginalen *Candida*-Kolonisation um mindestens 10% häufiger möglich (Weissenbacher et al. 2008). Die vaginale Kolonisation kann individuell von Zeit zu Zeit wechseln: In einer longitudinalen Kohorten-Studie mit 1248 asymptomatischen gesunden jungen Frauen waren 70 % von ihnen über die Dauer eines Jahres mindestens einmal kolonisiert, allerdings nur 4 % von ihnen bei allen Visiten, die alle drei Monate stattfanden. Als Risikofaktor wurden kürzlich zurück liegender sexueller Verkehr, die Injektion von Medroxyprogesteronacetat (einem Ovulationshemmer) und die gleichzeitige Kolonisation mit Laktobazillen und B-Streptokokken identifiziert (Beigi et al. 2004).

Das Sperma des Partners kann mit dem identischen *Candida*-Stamm wie der in der Vagina kolonisiert sein (Mendling et al. 1998), obwohl der Partner symptomfrei ist. Die *Candida*-Balanitis ist natürlich behandlungsbedürftig, doch kann eine vorübergehende Rötung der Eichel nach Verkehr mit einer von *Candida* kolonisierten Frau allergischer Natur durch *Candida*-Antigene sein. Es ist allerdings nicht klar, ob die Kolonisation des

Genitaltraktes des Partners oder die des Orointestinaltraktes beider Partner als Quelle für chronisch rezidivierende *Candida*-Vaginitiden eine Rolle spielt (Sobel 2007).

Es gibt keinen Beweis für einen Anstieg der Häufigkeit von Kandidosen in der Gynäkologie, weder bei akuten noch bei chronisch rezidivierenden Vaginalkandidosen.

7. Prädisponierende Wirtsfaktoren

Patientinnen mit Diabetes mellitus leiden häufiger unter einer Vaginalkandidose, und die Therapie versagt, solange die Serumglukosespiegel nicht normalisiert sind (Bohanna 1998).

Es wurde auch eine schwächere Glukosetoleranz bei etwa 25 % mehr Frauen mit CRVVC gefunden als bei gesunden Kontrollen (Donders et al. 2002). Auch Adipositas dürfte, verbunden mit Intertrigo durch Scheuern und Schwitzen, zu Kandidosen im Genitalbereich beitragen.

Obwohl *Candida glabrata* weniger virulent ist, sind Frauen mit Typ II - Diabetes mellitus häufiger davon kolonisiert als Gesunde (de Leon et al. 2002, Ray et al. 2007).

Die vaginale *Candida*-Kolonisation wird von oralen Kontrazeptiva mit modernen niedrigen Östrogenspiegeln, die den Kohlenstoffmetabolismus nicht signifikant beeinflussen (Gaspard et al. 2003), vermutlich nicht erhöht (Davidson und Oates 1985). Ähnlich verhält es sich mit der Frequenz von vaginalen Kandidosen (Foxmann 1990). Allerdings gibt es auch widersprüchliche Beobachtungen (Cetin et al. 2007, Rylander et al. 2004). Andere sehen in einer systematischen Literaturrecherche einen Trend zur Zunahme von Vulvovaginalkandidosen, wenn orale Kontrazeptiva eingenommen wurden, was allerdings von der Dosierung des Estrogenanteils abhängig ist (de Wijert et al. 2013).

Frauen mit hohem Östrogenspiegel und besonders solche in der Schwangerschaft haben häufiger eine vaginale Kandidakolonisation. Frauen, die bereits vaginal von *Candida*arten kolonisiert sind, haben ein bis 33 % höheres Risiko, eine

Vaginalkandidose nach einer antibiotischen Behandlung zu entwickeln (Eckert et al. 1998, Pirota et al. 2003, Pirota und Garland 2006, Xu et al. 2008).

Obwohl die Vaginalkandidose oft bei Frauen mit einer normalen Laktobazillusflora auftritt, wurden bei Frauen mit vaginaler Kandidose auch niedrigere Zahlen von Laktobazillen gefunden (Auger und Joly 1980). Man vermutet inzwischen, dass spezielle Stämme von Laktobazillen (z. B. von *Lactobacillus rhamnosus*) eine protektive Rolle gegen Vaginalkandidosen spielen können (Mailänder-Sanchez et al. 2013, Martinez et al. 2009).

Sobel (2007) unterstreicht die wahrscheinlich unterschätzte Rolle des sexuellen Verhaltens für Rückfälle von Vaginalkandidose, weil nach Sexualverkehr, besonders Orogenitalkontakten, gehäuft Re-Infekte beobachtet werden konnten (Eckert et al. 1998, Reed et al. 2003, Rylander et al. 2004).

Nicht zuletzt sind auch genetische Faktoren für Rückfälle verantwortlich, nachdem Genpolymorphismen des mannosebindenden Lektins (Babula et al. 2005, Donders, et al. 2008) und ein non-sekretor-Phänotyp der AB0-Lewis-Blutgruppe als Risikofaktoren identifiziert worden sind (Chaim et al. 1997).

Vier weibliche Mitglieder einer holländischen Familie waren entweder von einer rezidivierenden Vulvovaginalkandidose oder einer Onychomykose betroffen und wiesen alle eine bestimmte Mutation auf (Verlust der letzten 9 Aminosäuren in der Kohlenhydrat-Erkennungsdomäne). Die dadurch veränderte Form des Lectins Dectin-1 führte zu einer unzureichenden Produktion von Zytokinen (Interleukin-17, Tumornekrose-Faktor, Interleukin-6) nach Stimulation mit β -Glucan oder *Candida albicans*. Im Gegensatz dazu waren Phagozytose und Abtötung von Pilzen bei diesen Patienten unbeeinflusst, was erklärt, warum ein Dectin-1-Mangel nicht mit invasiven Pilzinfektionen assoziiert ist. Interessanterweise trat die Symptomatik bei den homozygoten Töchtern im Alter von 10-12 Jahren auf, während das Manifestationsalter 40 bzw. 55 Jahre bei der heterozygoten Mutter bzw. dem Vater betrug, was sowohl hormonelle als auch Gen-Dosis-Effekte vermuten lässt (Ferwerda et al. 2007) Die nachgewiesene Mutation ist in Teilen von Afrika und Europa bemerkenswert häufig (3-7%).

Inzwischen sind tiefere Einsichten in das schwierige Gebiet der angeborenen und erworbenen Immunität gewonnen worden. Es interessieren die bisher bekannten Faktoren der angeborenen und erworbenen humoralen Immunität und die Faktoren, die *Candida* neutralisieren sollen, um den Schritt von der asymptomatischen Kolonisation zur Adhärenz und Infektion zu verhindern. Dabei spielt auch die vaginale Mikrobiota eine noch nicht ausreichend verstandene Rolle. Th-1-induzierte dendritische T-Zellen/Langerhans'sche Zellen werden von Interleukin 12 gefördert. Orale und vaginale Epithelzellen sind in der Lage, den *Candida*-Polymorphismus (kolonisierende Blastosporen oder infizierende Pseudohyphen) zu differenzieren. Sie produzieren dann proinflammatorische Zytokine, die Neutrophile aktivieren. In der Vagina sind diese allerdings nicht protektiv, sondern führen hier zur Inflammation.

Erst seit kurzem werden auch (wieder) Antikörper (AK) gegen *Candida*-Bestandteile als wichtig erkannt. Demnach sind AK-produzierende B-Zellen bei Vaginalkandidose protektiv wirkend (Holland und Vinh 2009, de Jong et al. 2010, Cassone et al. 2012, Romani 2011, Vecchiarelli et al. 2012).

Frauen mit atopischer Diathese und Typ I Allergien entwickeln signifikant häufiger eine Vaginalkandidose als andere (Neves et al. 2005). Die klinischen Zeichen der Vaginalkandidose, wie Rötung und Juckreiz werden besonders bei Rezidiven als Ausdruck allergischer Phänomene gesehen (Witkin et al. 2000, Sobel 2007).

Frauen mit der Vorgeschichte einer rezidivierenden *Candida*-Vaginitis exprimieren im symptomfreien Intervall Hitzeschock-Proteine, die ähnliche immunologische Abwehrreaktionen auslösen können wie *Candidazellen* (Geraldo et al. 1999, Raska et al. 2008).

Psychosozialer Stress kann vermutlich über eine Immunsuppression eine CRVVC auslösen (Meyer et al. 2006, Ehrström et al. 2007). Umgekehrt übt die CRVVC einen großen negativen Einfluss auf das Arbeits- und Sozialleben der Patientin aus (Birkner et al. 2005).

Da Infektion gleich Kolonisation plus Disposition ist (Die Kandidose ist die Erkrankung der Erkrankten), bekommen insbesondere immunsupprimierte Menschen eine Kandidose. Auch 75 % der anscheinend ansonsten gesunden Frauen entwickeln

wenigstens einmal im Leben eine Vulvovaginalkandidose, und es leiden viele von ihnen unter mehr als 4 Episoden pro Jahr (chronisch rezidivierende Vulvovaginalkandidose/CRVVC) (Corsello et al. 2003, Sobel 2007). Mit einer Internetumfrage an 6.000 Frauen in 5 europäischen Ländern und den USA gaben je nach Land 30 – 50% der Frauen an, wenigstens einmal eine Vulvovaginalkandidose gehabt zu haben, und etwa 9% hatten wenigstens für einige Jahre lang an einer CRVVC gelitten (Foxman et al. 2012). Dabei konnte aber kein Zusammenhang zwischen der Frequenz von Antibiotikaverschreibungen und chronisch rezidivierenden Vulvovaginalkandidosen gefunden werden.

8. Klinische Symptomatik

Entsprechend des Östrogeneinflusses leiden prämenopausale Frauen gewöhnlich primär unter einer Vaginalkandidose, die sich auch auf die Vulva ausdehnen kann, und postmenopausale Frauen primär unter einer Vulva- und/oder Interkruralkandidose.

Die klinischen Zeichen treten typischerweise prämenstruell auf: die von Östrogenen induzierte Zellproliferation und von Progesteron induzierte Zytolyse setzt Glykogen frei, das von Laktobazillen verstoffwechselt werden kann, so dass der Zuckerspiegel der Vagina erhöht ist (Eckert et al. 1998).

In etwa 90 % ist der Juckreiz das wichtigste, jedoch nicht verlässliche Symptom, da nur 35 bis 40 % der Frauen, die Juckreiz beklagen, eine Vaginalkandidose haben (Anderson und Cohrssen 2004, Mendling et al. 2007, Weissenbacher et al. 2008).

Der Ausfluss kann sehr unterschiedlich und dünnflüssig (oft zu Beginn einer akuten Vaginalkandidose) bis flockig sein, oder bei CRVVC oft gänzlich fehlen (Spacek et al. 2005). Es gibt eine Einteilung der Vulvovaginalkandidosen aus klinischer und therapeutischer Sicht in komplizierte und unkomplizierte Fälle (Sobel 2007). Allerdings werden die darin zur Abgrenzung erwähnten Pseudohyphen nicht immer in allen Fällen sogenannter unkomplizierter Kandidosen mikroskopisch gefunden.

Die meisten Patienten beklagen vaginale Rötung, Wundheitsgefühl, Brennen, Dyspareunie und Dysurie. Diese Symptome alleine erlauben es dem Kliniker allerdings nicht, verlässlich zwischen den Ursachen einer Vaginitis zu unterscheiden. Andererseits

fehlen bei der Vaginalkandidose sehr selten der Juckreiz und die Rötung (Anderson und Cohns 2004). Der Fluor riecht nicht unangenehm im Gegensatz zu dem der bakteriellen Vaginose. Die kleinen Labien können ödematös sein und besonders bei CRVVC kommen brennende Rhagaden vor.

Aus dermatologischer Sicht wird die Vulvakandidose in eine vesikulöse, eine exzematöse und eine follikuläre (der Haarfollikel) Form unterschieden (nach Mendling und Seebacher 2008).

Bei schweren Fällen kann eine dicke Fluorschicht an der Vaginalwand adhärent sein, die beim Abwischen zu kleinen Blutungen führen kann.

Die *Candida glabrata*-Vaginitis ist selten und kommt gewöhnlich in der späteren prä- und peripausalen Zeit vor (Mendling 1984, Sobel 1998, Spinillo et al. 1995, Fidel et al. 1999, Hettiarachchi, Ashbee und Wilson 2010). Die *Candida krusei*-Vaginitis (Singh et al. 2002), die *Candida parapsilosis*-Vaginitis (Nyirjesy et al. 2005) und als Rarität die *Saccharomyces cerevisiae*-Vaginitis (Sobel 1993, Mendling 2006, Savini et al. 2008) sind meist ähnlich wie die *Candida glabrata*-Vaginitis mit nur milden klinischen Symptomen und Beschwerden verbunden.

Es gibt keine *Candida*-Zervizitis.

Frauen mit CRVVC sind in ihrer mit etablierten Evaluationskriterien gemessenen Lebensqualität und ihrem Gesundheitsstatus signifikant gegenüber der Normalbevölkerung beeinträchtigt, vergleichbar mit Asthma oder chronisch obstruktiver Bronchitis, und weisen eine signifikant reduzierte Produktivität im Berufs- und Alltagsleben auf (Abaléa et al. 2013).

9. Diagnostik

Die Diagnose der Vaginalkandidose wird immer durch die Kombination von Anamnese, den klinischen Zeichen und durch den Nachweis von Hefepilzen gestellt. Die klinische Diagnose kann schwierig sein, denn trotz *Candida* - Nachweis bei z. B. Juckreiz im

Introitus muss nicht eine Vulvovaginalkandidose vorliegen. In einer prospektiven Studie zur Genauigkeit der klinischen Diagnose von bakterieller Vaginose, Trichomoniasis oder Vulvovaginalkandidose bei 535 Soldatinnen mit vulvovaginalen Beschwerden betrugen Sensitivität und Spezifität der Diagnose mit klassischer Diagnostik (Anamnese, vaginaler Untersuchung, pH - Wert, Mikroskopie des Nativpräparates) 83,8% bzw. 84,8% (Lowe et al. 2009) und entsprechen somit früheren Ergebnissen von Müller et al. (1981), während mit PCR *Candida* in 20,9% aller Frauen gegenüber 14% nachgewiesen werden konnte.

9.1 Notwendige Diagnostik

Essentiell sind die Anamnese, die gynäkologische Untersuchung und die mikroskopische Untersuchung des Fluors mit Kochsalzlösung oder 10 %-iger KOH-Lösung bei 400-facher Vergrößerung im Licht- bzw. besser Phasenkontrastmikroskop (Mendling 2006, Mylonas und Bergauer 2011). Gegebenenfalls erfolgt auch eine pH-Messung. Sprosszellen (Blastosporen) oder (Pseudo)-Hyphen können in etwa 50 bis 80 % der Fälle der Vaginalkandidosen im Mikroskop gefunden werden (Müller et al. 1981, Sobel 2007), während sie bei Kolonisation nur in etwa der Hälfte der Fälle mikroskopisch gesehen werden. Es können, müssen aber nicht, vermehrt Leukozyten im Fluor gefunden werden. Falls keine Blastosporen oder (Pseudo)-Hyphen mikroskopisch gefunden werden können oder falls es sich um eine CRVVC oder einen komplizierten Fall handelt, ist eine kulturelle Untersuchung mit Artbestimmung notwendig (Nyirjesy et al. 1995, Eckert et al. 1998, Hoffstetter et al. 2008).

Sabouraud-Glukose-Agar ist das typische Medium zur kulturellen Diagnostik. Allerdings gibt es ebenso empfindliche und verlässliche Medien, wie z. B. zur Differenzierung Chrom-Agar, Mikrostix-*Candida* oder andere.

Es ist möglich, dass bei einer Vaginalkandidose zwei oder mehr verschiedene Hefearten gleichzeitig kulturell identifiziert werden können, z. B. *Candida albicans* und *Candida glabrata*. Die Patientin leidet dann üblicherweise unter einer *Candida albicans*-Vaginitis, während nach einer Behandlung die meist resistente *Candida glabrata* in situ verbleibt. Diese ist dann meistens nur kolonisierend vorhanden und muss bei Beschwerdefreiheit nicht erneut therapiert werden.

Eine in vitro Empfindlichkeitstestung ist nicht erforderlich, allenfalls bei Nachweis von non *Candida albicans* - Arten und chronisch-rezidivierenden Verläufen.

9.2 unsinnige Diagnostik

Serologische Tests werden als nicht nützlich für die Diagnose der Vulvovaginalkandidose angesehen, weil niedrige Antikörperspiegel bei den meisten Menschen im Blut gefunden werden können. Sie sind bei Frauen mit und ohne Vaginalkandidose demnach (z. B. bei intestinaler Kolonisation) messbar. Die oberflächliche Vaginalkandidose verursacht keine erhöhten Antikörperspiegel.

10. Therapie

Es gibt eine große Menge konventioneller und alternativer Therapiemöglichkeiten (Wilson 2005). Polyene bilden Komplexe mit dem Ergosterol der Sprosspilzmembran und verändern so deren Permeabilität (Scheklakow et al. 1980). Azole verhindern die Bildung von Lanosterol zu Ergosterol der Hefezellmembran (Plempel 1980). Ciclopiroxolamin behindert wichtige Enzyme, die Eisen benötigen, durch Chelatbildung (Niewerth et al. 2003).

10.1 Kolonisation

Die asymptomatische vaginale Kolonisation bedarf selbst bei hoher Keimzahl keiner Therapie, falls die Patientin immunkompetent ist und unter keiner CRVVC leidet.

10.2 Die Kolonisation während der Schwangerschaft

Fast alle der gesunden reifen Neugeborenen, die während der vaginalen Geburt von der mütterlichen Vagina mit *Candida albicans* kolonisiert worden sind, bekommen während des 1. Lebensjahres mit einem Gipfel in der 2. bis 4. Lebenswoche einen „Mundsoor“ und / oder eine „Windeldermatitis“ (Blaschke-Hellmessen 1968, 1998).

In Deutschland gibt es deshalb eine Empfehlung zur prophylaktischen Therapie der asymptomatischen *Candida*-Kolonisation in den letzten Wochen der Schwangerschaft,

um beim Neugeborenen während der vaginalen Geburt die Kolonisation und nachfolgende Infektionen zu verhindern. Dadurch wird das Risiko von Mundsoor und Windeldermatitis signifikant von ca. 10 % auf ca. 2 % in der 4. Lebenswoche reduziert (Schnell 1982, Blaschke-Hellmessen 1998, Mendling und Spitzbart 2008).

In retrospektiven (Czeisel und Rockenbauer 1999, Czeisel et al. 2004, Hay und Czeisel 2007, Czeisel et al. 2007) und in einer prospektiv randomisierten Studie (Kiss et al. 2004) wurde überraschend eine signifikante Reduktion von Frühgeburten nach einer vaginalen Behandlung mit Clotrimazol im 1. Trimester der Schwangerschaft festgestellt, während in einer australischen Studie bei relativ kleinen Fallzahlen nur eine nicht signifikante Tendenz zur Reduktion von Frühgeburten nach Clotrimazol im 1. Trimester zu beobachten war (Roberts et al. 2011). Es wird diskutiert, ob non *Candida albicans* - Arten, inflammatorische Zytokine durch *Candida* in der Scheide oder eher die antibakterielle Komponente von Clotrimazol gegen grampositive Kokken die entscheidende Rolle spielen. Weitere prospektive Studien sind deshalb nötig.

Bisher wurden seit Einführung der Triazole um 1990 keine neonatalen Mißbildungen nach Einnahme im 1. Trimenon beobachtet (Mastroiacovo et al. 1996, Czeisel und Rockenbauer 1999). Nach einer dänischen Studie ist die Einnahme von Fluconazol in den gynäkologisch üblichen Dosen von 150 – 300 mg/Tag in der gesamten Schwangerschaft unschädlich. Allerdings trat nach (streng medizinisch indizierter) Einnahme von kumulativ 150 – 6.000 mg Fluconazol im 1. Trimenon in einer Kohorte von 7.352 Schwangeren 7 Mal eine Fallot'sche Tetralogie auf, während im Kontrollkollektiv von 968.236 Schwangeren, die kein Fluconazol im 1. Trimenon bekommen hatten, dies statistisch signifikant seltener vorgekommen war (Molgaard-Nielsen et al. 2013).

10.3 Therapie der akuten Vulvovaginalkandidose

Die akute Vulvovaginalkandidose kann lokal mit Polyenen (Nystatin, Amphotericin B) oder Imidazolen (z. B. Clotrimazol, Miconazol-Nitrat, Econazol-Nitrat, Fenticonazol-Nitrat) (Mendling 1988, Sobel 2007), oder mit Ciclopiroxolamin (Wajnberg und Wajnberg 1981) behandelt werden (Tab. 4).

Es gibt Vaginalsuppositorien oder Vaginalcremes mit Dosierungen und Zubereitungen für Behandlungsdauern, die zwischen 1 Tag oder 3 Tagen oder 6 oder 7 Tagen liegen und für die Patientin gefahrlos sind (Ritter 1988).

Es ist aber auch die orale Behandlung mit den Triazolen Fluconazol oder Itraconazol möglich.

Die mykologischen und klinischen Heilungsergebnisse nach den verschiedenen geprüften Therapieverfahren sind außerhalb der Schwangerschaft gleich gut und bewegen sich zwischen ungefähr 85 % ein bis zwei Wochen und 75 % 4 bis 6 Wochen nach Behandlungsende (Cohen 1985, Mendling et al. 2004, Sobel et al. 2004, Nurbhai et al. 2007, Pitsouni et al. 2008).

Die Heilungsergebnisse während der Schwangerschaft sind mit Imidazolen signifikant besser als mit Polyenen (Young und Jewell 2000).

Falls die Kandidose die Region der Vulva außerhalb des Introitus vaginae oder die Inguinalregion mit einschließt, ist eine antimykotische Hautcreme, z. B. Clotrimazol, für eine Behandlungsdauer von etwa 1 Woche 2 x täglich empfehlenswert. Die kombinierte Behandlung der akuten Vulvovaginalkandidose intravaginal und zusätzlich mit Creme für die Vulva scheint günstigere Heilungsergebnisse zu erzielen als die intravaginale Therapie alleine. Allerdings liegen dazu kaum Studien vor (Quereux et al. 2000, Mendling und Schlegelmilch 2013).

Die „blinde“ Behandlung des asymptomatischen Sexualpartners ist für die Patientin ohne Nutzen (Buch und Skytte-Christensen 1982, Bisshop et al. 1986, Sobel 2007). Studien zur Frage, ob die Mitbehandlung des am Penis oder im Sperma kolonisierten, aber asymptomatischen Partners einen Nutzen für die Patientin hat, sind nicht bekannt.

Die vaginale Kandidose ist bei HIV-positiven Frauen deutlich häufiger (Tab. 1). In der HIV-Leitlinie zur Behandlung von opportunistischen Infektionen wird auf die Problematik und möglichen Therapieprobleme hingewiesen (Thoden et al. 2013). Sexualpartner von solchen Frauen sollten bei eigener Disposition zu *Candida*-Balanitis auf die erhöhte Infektionsgefahr aufmerksam gemacht werden.

10.4 Nebenwirkungen

Alle vaginalen bzw. lokalen Antimykotika werden gut toleriert. Azole und Ciclopiroxolamin können in 1 bis 10 % der Fälle leichtes lokales Brennen verursachen (Mendling 1988, Mendling et al. 2004). Allergische Reaktionen sind möglich, aber eine Seltenheit.

Das hydrophile Fluconazol und das lipophile Itraconazol verursachen bei den üblichen Dosierungen selten Nebenwirkungen. Bei der systemischen Therapie verursacht Itraconazol aber deutlich mehr Nebenwirkungen als Fluconazol (z. B. anaphylaktoide Reaktionen, Kopfschmerzen u. a.)..

10.5 Resistenz von *Candida albicans*?

Obwohl vaginale *Candida albicans*-Stämme mit höheren minimalen Hemmkonzentrationen gegen Fluconazol gefunden wurden (Richter et al. 2005), sind Fälle von Azol-Resistenz bei vaginaler Kandidose eine Rarität (Mathema et al. 2001, Richter et al. 2005).

Klinische Resistenz korreliert nicht mit minimalen Hemmkonzentrationen und umgekehrt. Deshalb werden Resistenztests üblicherweise hier nicht empfohlen (Sobel 2007), es sei denn, es handelt sich um Non-*Candida albicans*-Arten.

Allerdings soll eine Empfindlichkeitstestung in einem mykologisch erfahrenen Labor veranlasst werden, wenn unter lang dauernder Chemoprophylaxe mit Fluconazol eine *Candida albicans* – Vulvovaginitis durchbricht (Shahid und Sobel 2009).

10.6 Non-*Candida albicans* Vaginitis

Die übliche vaginale oder orale Behandlung versagt gewöhnlich bei der *Candida glabrata* - Vaginitis. Sobel et al. (2003) empfehlen deshalb 600 mg vaginale Borsäurezäpfchen für 14 Tage, und Philips (2005) Amphotericin B-Ovula. In therapieresistenten Fällen soll auch eine zweiwöchige vaginale Behandlung mit 17 % Flucytosin in 90 % der Fälle erfolgreich sein (Sobel et al. 2003). Borsäure ist aber in Deutschland nicht erlaubt und vaginale Flucytosin-Zubereitungen sind in Deutschland

nicht verfügbar. Deshalb wurde vor einigen Jahren noch empfohlen, täglich 800 mg Fluconazol oral für 2 bis 3 Wochen gegen die *Candida glabrata*-Vaginitis (nicht die Kolonisation!) einzunehmen (Kunzelmann et al. 1996, Mendling und Seebacher 2008). Allerdings wurden zunehmend auch mit dieser Behandlung Versager beobachtet. Deshalb empfahl Tietz (2009) die orale Gabe von Posaconazol zusammen mit einer Lokaltherapie mit Ciclopiroxolamin und/oder Nystatin für 15 Tage aufgrund Heilung bei 14 von 15 seiner Patientinnen. Doch beobachtete er auch damit schnell entstandene Resistenzen und Therapieversager. Deshalb beschrieb er erfolgreiche Therapien bei 14 Patientinnen mit *C. glabrata*-Infektionen der Vagina aus mehreren deutschen Universitäten und seinem Institut mit Micafungin, einem Echinocandin, das für lebensbedrohliche Mykosen z. B. in der Hämato-Onkologie zugelassen ist (Tietz 2012). Solche Maßnahmen sind nur als Ausnahme bei signifikanten Beschwerden vertretbar, denn hierbei handelt es sich um eine nicht zugelassene Therapie, „off-label use“.

Die *Candida krusei*-Vaginitis ist gegen Fluconazol und Flucytosin resistent, jedoch können lokal Clotrimazol oder Ciclopiroxolamin (Mendling 2006, Tietz 2011) oder (z. B. in den USA) Borsäure angewendet werden (Sing et al. 2002). Auch Nystatin versagt oft. Entsprechend der Seltenheit solcher Fälle gibt es keine Studienergebnisse. Es liegen auch keine Vergleichsstudien zwischen Antimykotika und Antiseptika vor. Dequaliniumchlorid ist in vitro wirksam (della Casa et al. 2002), Octenidin und andere sind zumindest als Alternative bei akuten Vulvovaginalkandidosen erprobt (Friese et al. 2003, Frey und Tirri 2011).

10.7 Die chronisch rezidivierende *Candida albicans*-Vulvovaginitis

Da Infektion gleich Kolonisation plus Disposition ist und eine Therapie gegen die Disposition (die immunologische lokale Schwäche) bisher nicht erprobt ist, werden lokale oder orale Erhaltungstherapien empfohlen, um Rückfälle zu vermeiden (Davidson und Mould 1978, Sobel 1985, Roth et al. 1990, Sobel et al. 2004).

Die Ergebnisse sind alle vergleichbar, ob nun lokal Clotrimazol 500 mg, oral Ketoconazol 100 mg oder Fluconazol 150 mg gegeben wurden, doch tritt ein Rückfall bei der Hälfte der Patientinnen bereits kurz nach Beendigung der Therapie auf (Sobel 1985, Sobel et al. 2004). In einer placebokontrollierten Studie mit einem randomisierten

Kollektiv von 387 Frauen, die 150 mg Fluconazol wöchentlich für 6 Monate bekamen, war die Gruppe der krankheitsfreien Frauen nach 12 Monaten 42,9 % in der Fluconazolgruppe und 21,9 % in der Placebogruppe (Sobel et al. 2004). Die CRVC ist somit einer nicht heilbaren chronischen Erkrankung vergleichbar (Donders et al. 2010).

Die von Donders et al. (2008) empfohlene Therapie bzw. Prophylaxe mit einer Initialdosis von 3 x 200 mg Fluconazol in der 1. Woche, gefolgt von einem die Dosis reduzierenden Erhaltungsregime (Tab. 5) ist vorteilhaft, weil dabei fast 90 % der Patientinnen nach 6 Monaten und 77 % der Patientinnen nach 1 Jahr krankheitsfrei waren. Die kumulative Gesamtdosis beträgt 3.800 mg Fluconazol in 6 Monaten und 5.000 mg im Jahr beim Schema nach Donders. Bei Einnahme von 150 mg Fluconazol/Woche beträgt sie nach 6 Monaten 3.600 mg, aber nach einem Jahr 7.200 mg Fluconazol mit etwa gleichen Therapieergebnissen.

Es sollte in Erwägung gezogen werden, bei Frauen mit rezidivierender Vulvovaginalkandidose ein liegendes Intrauterinpessar zu entfernen, da bei Levonorgestrel – haltigen Intrauterinpessaren von solchen Frauen signifikant häufiger als bei Frauen ohne Rezidive histologisch und kulturell *Candida albicans* am Kunststoff haftend gefunden wurde. Erst nach Entfernen des IUD unter Fluconazoltherapie wurden diese Frauen für längere Zeit rezidivfrei (Zglinicki 2011).

11. Offene Fragen

Es bleiben zahlreiche Fragen. Warum und wie versagt die Immunabwehr in der Vagina bei einigen Frauen und erlaubt nach einer akuten Vaginalkandidose den Ausbruch von rezidivierenden Infektionen oder Inflammationen?

Antimykotika sind jedenfalls nicht die Lösung und führen in solchen Fällen nur zur akuten Symptomverbesserung.

Welche Rolle spielen rezidivierende *Candida*infektionen der Vulva oder Vagina bei der Entstehung der Vestibulodynie? Viele Frauen mit provozierte sekundärer Vestibulodynie berichten von Vulvovaginalkandidosen vor Ausbruch der vestibulären Schmerzen, und in einem Tierversuch konnte ein signifikanter Zusammenhang mit

vulvovaginalen Candidainfektionen und Vestibulodynie sowie Einsprossung ungewöhnlich vieler und dickerer Nerven in die oberflächlichen Epithelschichten mit signifikanten immunhistochemischen Veränderungen dargestellt werden (Farmer et al. 2011).

11.1 Ansätze zu immunologischen Therapien

Es gibt bis jetzt noch keine zufriedenstellende Immuntherapie für die chronisch rezidivierende Vaginalkandidose, obwohl schon vor über 30 Jahren Rosedale und Brown (1978) ermutigende erste Ergebnisse mit einer Hyposensibilisierung berichtet hatten. In vitro-Studien mit einem autologen membrangebundenen *Candida albicans*-Antigen einer Patientin mit chronisch rezidivierender *Candida albicans*-Vaginitis und deren T-Lymphozyten ergaben bessere immunologische Reaktionen als mit kommerziellen *Candida* - Antigenen (Koldovsky, Kariger und Mendling 1999). Rigg et al. (1990) berichteten über eine *Candida*-allergentherapie und Moraes et al. (2000) und Rusch und Schwiertz (2006) über Ergebnisse mit einer *Candida*-Autovakzination, die aber nur die allergoide Komponente im Sinn einer Desensibilisierung betrifft. Allerdings ist ein therapeutischer Durchbruch in dieser Hinsicht ausgeblieben, obwohl viele Untersuchungen zum Verständnis der Immunpathogenese der *Candida*-Vaginitis durchgeführt worden sind (de Bernardis et al. 1990, Mendling und Koldovsky 1996, Witkin et al. 2000, Fidel 2005, Ip und Lan 2004, Babula et al. 2005, Cassone et al. 2005, Fidel 2005, Neves et al. 2005, Wozniak et al. 2005, Weissenbacher et al. 2009).

Die intramuskuläre Injektion von nicht H₂O₂ – bildenden, „aberrierenden“ Laktobazillen, die eine Antikörperbildung und unspezifische Immunreaktionen induziert und primär gegen Trichomoniasis und bakterielle Vaginose erfolgreich eingesetzt werden kann, führt bei chronisch rezidivierenden Vulvovaginalkandidosen zu keiner Reduktion der Rezidive, wohl aber zu einer signifikanten Verbesserung von einzelnen in der Literatur etablierten Scores der körperlichen und seelischen Leistungsfähigkeit (Mendling und Birkner 2011).

Neben zahlreichen Ansätzen, Antikörperbildung gegen systemische Kandidosen zu induzieren, sind derzeit zwei Impfstoffe gegen Mund- bzw. Vulvovaginalkandidosen in die Nähe erster klinischer Erprobung gerückt: der eine ist gegen den wichtigsten Virulenzfaktor von *Candida albicans* gerichtet, die sekretorische Aspartatprotease 2 (Sap 2), der andere gegen ein Zellwandantigen der *Candida*-oberfläche, das Agglutinin-

like sequence 3 protein Als3p. Beide führten in Tierversuchen und ersten Studien bei Menschen zu guter AK-Bildung mit der Hoffnung auf klinische Wirksamkeit, die nach Boosterung anhält (Cassone et al. 2012, Vecchiarelli et al. 2012).

11.2 Bedeutung von Laktobazillen

Die intramuskuläre Injektion von nicht H₂O₂-bildenden Laktobazillen (Birkner et al. 2005), die eine unspezifische Immunstimulation und die Bildung von Antikörpern zur Folge hat, und die orale Gabe von Probiotika mit spezifischen Laktobazillusstämmen (Hilton et al. 1992, Jeavons 2003, Pirotta et al. 2004, Falagas, Betsi und Athanasiou 2005) zeigten ermutigende, aber auch kontroverse Ergebnisse, die zukünftig weiterer Untersuchungen bedürfen. Es sind jedenfalls Laktobazillusstämme identifiziert, die in vitro einen fungiziden bzw. immunstimulierenden Effekt haben (Mailänder-Sanchez et al. 2012), und andere, die in vivo nach Therapie einer Vulvovaginalkandidose die vaginale Kolonisation signifikant gegen Placebo verringern (Martinez et al. 2009). Andererseits hat die monatliche Zugabe von Laktobazillen für je 6 Tage zu Itraconazol 2 x 200 mg 1 Tag gegenüber Itraconazol allein über 6 Monate keine Verbesserung der Rezidivrate von chronisch rezidivierenden Vulvovaginalkandidosen ergeben. Diese Maßnahmen waren aber hochsignifikant besser als klassische Homöopathie (Witt et al. 2009).

11.3 Selbstmedikation (OTC-Therapie)?

Die Selbsttherapie („over-the-counter“ = OTC) der Vulvovaginalkandidose mit Clotrimazol, und in einigen Ländern auch mit Fluconazol, wird mittlerweile in weit mehr als 80 % der Fälle betrieben. Die ersten hoffnungsvollen Erwartungen der frühen 90er Jahre des vorigen Jahrhunderts aufgrund von Mitteilungen, dass die Patientinnen fast immer ihre Vaginalkandidose selbst korrekt diagnostizieren könnten, sind (zumindest heute) offensichtlich nicht richtig (Walker et al. 2000, Beigi et al. 2004, Hoffstetter et al. 2004). Nur ein Drittel von 95 Frauen, die vaginale Antimykotika zur Selbsttherapie gekauft hatten, litten tatsächlich an einer *Candida* - Vaginitis (Ferris et al. 2002). Es ist deshalb wieder empfehlenswert, nur nach einer korrekten medizinischen Diagnose zu behandeln.

12. Zukünftige Forschung

Es gibt noch zahlreiche Lücken im Wissen über die *Candida*-Wirts-Interaktionen, die weiterer Forschung bedürfen. Wie kann beispielsweise gegen Virulenzfaktoren von *Candida albicans* vorgegangen werden oder wie kann die Adhäsion von *Candida*-Zellen am Vaginalepithel gehemmt werden? Wie kann die Abwehrkraft der Vagina verbessert werden (z. B. T-Lymphozyten-Stimulation, humorale Faktoren, Allergie)? Ist eine Impfung gegen *Candida* möglich? Welche neuen Antimykotika sind in der Lage, *Candida glabrata* oder *Candida krusei* problemlos intravaginal zu behandeln? Welche Interaktionen von *Candida* mit der Vaginalflora gibt es, denn bei Vaginalkandidose wurde dargestellt, dass abnormale bakterielle Flora der Vagina zusammen mit Pseudohyphen in die Vaginalepithelien eindringt, was normalerweise bei bakteriellen vaginalen Störungen nicht der Fall ist (Swidsinski et al. 2013). Warum gibt es nach Behandlung mit Clotrimazol in der Frühschwangerschaft weniger Frühgeburten?

Literatur

1. Aballéa S, Guelfucci F, Wagner J, Khemiri A, Dietz J-P, Sobel J, Toumi M. Subjective health status and health-related quality of life among women with Recurrent Vulvovaginal Candidosis (RVVC) in Europe and the USA. *Health and Quality of Life Outcomes* 2013; 11: 169-73
2. Anderson MR, Klink K, Cohrssen A. Evaluation of vaginal complaints. *JAMA* 2004; 291: 1368 – 1379
3. Auger P, Joly J. Microbial flora associated with candida albicans vulvovaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 55: 397-401
4. Auler ME, Morreiva D, Rodriguez FF, Abr Ao/Ms, Margavido PF, Matsumoto FE, Silva EG, Silva BC, Schneider RP, Paula CR. Biofilm formation on intrauterine devices in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Med Mycol* 2010; 48: 211 - 216
5. Babula O, Lazdane G, Kroica J, Linhares JM, Ledger WJ, Witkin SS. Frequency of interleukin-4 (IL-4)-589 gene polymorphism and vaginal concentrations of IL – 4, nitric oxide, and mannosebinding lectin in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1258 - 1262
6. Beigi RH, Meyn LA, Moore DM, Krohn MA, Hillier SL. Vaginal yeast colonization in nonpregnant women: A longitudinal study. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 926-930
7. Bernardis F de, Agatensi L, Ross IK et al. Evidence for a role for secretory aspartate proteinase of *Candida albicans* in vulvovaginal candidosis. *J Infect Dis* 1990; 161: 1276-1283
8. Bernardis F de, Boccanera M, Cassone A. The role of immunity against vaginal *Candida* infection. In: Fidel PL, Huffnagle GB (eds.) *Fungal immunity: From an organ perspective*. Springer, Heidelberg New York 2005, pp 345-355

9. Bisshop MPJM, Merkus JMWM, Schleygrond H, Cutsem J van. Co-treatment of the male partner in vaginal candidosis: a double-blind randomised controlled-study. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93: 79-81
10. Blaschke-Hellmessen R. Subpartale Übertragung von Candida und ihre Konsequenzen. Vertical transmission of candida and its consequences. *Mycoses* 1998; 41 (Suppl. 2): 31-36
11. Blaschke-Hellmessen R. Epidemiologische Untersuchungen zum Vorkommen von Hefepilzen bei Kindern und deren Müttern. *Mykosen* 1968: 611-616
12. Bohanna NJ. Treatment of vulvovaginal candidiasis in patients with diabetes. *Diabetes care* 1998; 21: 451 - 456
13. Bond CM, Watson MC, Grampian Evidence Based Community Pharmacy Guidelines Group. The development of evidence-based guidelines for over-the-counter treatment of vulvovaginal candidiasis. *Pharm World Sci* 2003; 25: 177 - 181
14. Buch A, Skytte-Christensen E. Treatment of vaginal candididosis with natamycin and effect of treating the partner at the same time. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61: 393-396
15. della Casa V, Noll H, Gonser S, Grob P, Graf F, Pohlig G. Antimicrobial Activity of Dequalinium Chloride against Leading Germs of Vaginal Infections. *Arzneimittelforsch* 2002; 52: 699-705
16. Cassone A, de Bernardis F, Mondell F, Ceddia T, Agatensil. Evidence for a correlation between proteinase secretion and vulvovaginal candidosis. *J Inf Dis* 1987; 156: 777 – 782
17. Cassone A, de Bernardis F, Torososantucci A. An outline of the role of anti-candida antibodies within the context of passive immunization and protection from candidiasis. *Curr Mol Med* 2005; 5: 377 – 382
18. Cassone A, Casadevall A. Recent progress in vaccines against fungal diseases. *Curr Opin Microbiol* 2012; 4; 427-33, doi: 10.1016/j.mib.2012.04.004
19. Cetin M, Ocak S, Gungoren A, Hakverdi AU. Distribution of Candida species in women with vulvovaginal symptoms and their association with different ages and contraceptive methods. *Scand J Infect Dis*. 2007 ; 39 (6-7) : 584-588
20. Chaim W, Foxman B, Sobel JD. Association of recurrent vaginal Candidiasis and secretory ABO and Lewis phenotype. *J Inf Dis* 1997; 176: 828 - 830
21. Chassot F, Negri MF, Swidsinski AF, Donatti L, Peralta RM, Swidsinski T, Consolavo ME. Can intrauterine contraceptive devices be a Candida albicans reservoir? *Contraception* 2008; 77: 355 - 359
22. Cohen L. Is more than one application of an antifungal necessary in the treatment of an acute vaginal candidosis ? *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 961-964
23. Corsello S, Spinillo A, Osnengo G, et al. An epidemiological survey of vulvovaginal candidiasis in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110: 66 – 72
24. Czeisel M, T. and M Rockenbauer. No Teratogenic Effect after Clotrimazole Therapy during Pregnancy. *Epidemiology* 1999; 10: 437-440
25. Czeisel AE, Fladung B, Varga P. Preterm birth reduction after clotrimazole treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 116: 157-163
26. Czeisel AE, Puho EH, Kazu Z. The use of data set of the Hungarian case – control surveillance of congenital abnormalities for evaluation of birth outcomes begoud birth defects. *Centr Eur J Public Health* 2007; 15: 147 - 153
27. Davidson F, Mould RF. Recurrent vaginal candidosis in women and the effect of intermittent prophylactic treatment. *BJ Vener Dis* 1978; 54: 176 - 183
28. Davidson F, Oates JK. The pill does not cause thrush-. *Brit J Obstet Gynecol* 1985; 92: 1265
29. Dennerstein GJ, Ellis DH. Oestrogen, glycogen and vaginal candidiasis. *Austr. NZ J Obstet Gynecol* 2001; 41: 326 – 328
30. Donders G, Babula O, Bellen G, Linhares IM, Witkin SS. Mannose-binding lectin gene polymorphism and resistance to therapy in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *BJOG*. 2008 Sep; 115 (10): 1223-31

31. Donders G, Bellen G, Byttebier G, et al. Individualized decreasing dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199 (6): 613. e 1-9
32. Donders G, Prenen H, Verbeke G, Reybrouck R. Impaired tolerance for glucose in women with recurrent vaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 989-993
33. Donders GG, Bellen G, Mendling W. Management of recurrent vulvovaginal candidosis as a chronic illness. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 70: 306-21
34. Eckert Hawes SE et al. Vulvovaginal Candidiasis: Clinical Manifestations, Risk Factors, Management Algorithm. *Gynecol* 1998; 92: 757-65.
35. Ehrström SM, Kornfeld D, Thuresson J, Rylander E. Signs of chronic stress in women with recurrent candida vulvovaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1376-1381
36. Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis : a review. *A Antimicrob Chemother*. 2006 Aug; 58 (2): 266-272
37. Farmer MA, Taylor AM, Bailey AL, Tuttle AH, MacIntyre LC, Milagrosa ZE, Crissman HP, Bennett GJ, Ribeiro-da-Silva A, Binik YM, Mogil JS. Repeated Vulvovaginal Fungal Infections Cause Persistent Pain in a Mouse Model of Vulvodynia. *Sci Transl Med* 2011; 3: 101ra91
38. Farrell SM, Hawkins DF, Ryder TT. Scanning electron microscope study of *Candida albicans*, invasion of cultural human cervical epithelial cells. *Sabouraudia* 1983; 25: 251-254
39. Ferris GD, Nyirjesy P, Sobel JD, Soper D, Pavlitic A, Litaker MS. Over-the-counter antifungal drug misuse associated with patient diagnosed Fong 1992 vulvovaginal candidosis. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 419-425
40. Ferwerda B, Ferwerda B, Platinga TS, et al. Human dectin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infections. *N Engl J Med* 2009; 361: 1760-7
41. Fidel PL Jr. Immunity in vaginal candidiasis. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18: 107 - 111
42. Fidel PL Jr. Vazquez JA, Sobel JD. *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. Albicans*. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 80 - 96
43. Fong JW. The value of chronic suppressive therapy with itraconazole versus clotrimazole in women with recurrent vaginal candidiasis. *Genitourin Med* 1992; 68: 374 - 377
44. Foxman B. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis: risk factors. *Am J Public Health* 1990; 80: 329 – 331
45. Foxman B, Muraglia R, Dietz JP, Sobel JD, Wagner J. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. *Low Genit Tract Dis* 2012; 17: 1-6
46. Friese K, Neumann G, Siebert J. Topical antiseptics as an alternative in the treatment of acute vulvovaginal candidosis. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 194-7
47. Frey Tirri B. Antimicrobial topical agents used in the vagina. *Curr Probl Dermatol* 2011; 40: 36-47
48. Gaspard U, Scheen A et al. Randomized study over 13 cycles to assess the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on carbohydrate metabolism. *Contraception* 2003; 67: 423-429
49. Geraldo P, Neuer A, Korneeva IL, Ribeiro-Filho A, Simoes JA, Witkin SS. Vaginal heat shock protein expression in symptom-free women with history of recurrent vulvovaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 524-529
50. Ghannoum MA, Abu-El Teen. Pathogenecity determinants of *Candida* mycoses. 1990; 33: 265 - 282
51. Ghannoum MA. Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 122-43

52. Goswami R, Dadhwal V, Tejaswi S, et al. Species-specific prevalence of vaginal candidiasis among patients with diabetes mellitus and its relation to their glycaemic status. *J Infect Dis* 2000; 41: 162 - 166
53. Goswami D, Goswami R, Banerjee U, et al. Pattern of *Candida* species isolated from patients with diabetes mellitus and vulvovaginal candidiasis and their response to single dose oral fluconazole therapy. *J Infect* 2006; 52: 111 - 117
54. Hay PH, Czeizel AE. Asymptomatic trichomonas and candida colonization and pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2007; 21 (3): 403-409
55. Hettiarachchi N, Ashbee HR, Wilson JD. Prevalence and management of non-*albicans* vaginal candidiasis. *Sex transm Infect* 2010; 86: 99-100
56. Hilton E, Isenberg HD, Alperstein P et al. Ingestion of yoghurt containing *Lactobacillus acidophilus* as prophylaxis for candidal vaginitis. *Ann Intern Med* 1992; 116: 353-357
57. Hoffstetter SE, Barr S, LeFevre C, Leong FC, Leet T. Self-reported yeast symptoms compared with clinical wet mount analysis and vaginal yeast culture in a specialty clinic setting. *J Reprod Med*. 2008 Jun; 53 (6): 402-406
58. Holland S, Vinh D. Yeast infections – Human genetics in the Rise. *N Engl J Med* 2009; 361: 1798-1801
59. Ip WK, Lan YL. Role of mannose-binding lectin in the innate defense against *Candida albicans*: enhancement of complement activation, but lack of opsonic function, in Phagocytosis by human dendritic cells. *J Inf Dis* 2004; 190: 632 – 640
60. Ismail A, Lupan DM. Utilisation of siderophores by *Candida albicans*. *Mycopath* 1986; 96: 109-113
61. Jeavons HS. Prevention and treatment of vulvovaginal candidosis using exogenous lactobacilli. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2003; 32: 287 – 296
62. De Jong MA, Vriend LE, Theelen B et al. C-type lectin Langerhans is a beta-glucan receptor on human Langerhans cells that recognize opportunistic and pathogenic fungi. *Mol Immunol* 2010; 47: 1216-25
63. Kiss H, Petricevicz L, Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening program to reduce the rate of preterm delivery, *BMJ* 2004; 329: 371-375
64. Koldowsky H, Kariger U, Mendling W. Herstellung eines autologen membrangebundenen *Candida*-Antigens und in-vitro-Untersuchungen zu seinen immunologischen Reaktionen. In Metzner G, Weissenbacher ER (Hrsg.) *Candida-Infektionen des weiblichen Genitaltraktes*. Medifact München 1999, 25-32
65. Kunzelmann V, Tietz HJ, Roßner D, Czaika V, Hopp M, Schmalreck A, Sterry W. Voraussetzungen für eine effektive Therapie chronisch rezidivierender Vaginalkandidosen. *Mycoses* 1996; 39 (Suppl. 1): 65-72
66. Lattif AA, Prasard R et al. The glycolate cycle enzyme activities in the pathogenetic isolates of *Candida albicans* obtained from HIV/AIDS, diabetic and burn patients. *Mycoses* 2006; 49: 85 - 89
67. Leon de E, Jacober SJ, Sobel JD, Foxman B. Prevalence and risk factors for vaginal *Candida* colonization in women with type I and type 2 diabetes. *BMC Infect Dis* 2002; 2: 1-6
68. Li J, Fan SR, Liu XP et al. Biased genotype distributions of *Candida albicans* strains associated with vulvovaginal candidosis and candidal balanoposthitis in China. *Clin Infect Dis*, 2008 Nov 1; 47 (9): 1119-25
69. Loeffler W. Terminologie der Humanmykosen, *Mykosen* 1983 ; 26 (7) : 346
70. Lowe NK, Neal JL, Ryan-Wenger NA. Accuracy of the clinical diagnosis of vaginitis compared with a DNA probe laboratory standard. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 89 - 95
71. Mailänder-Sanchez D, Wagener I, Potential role of probiotic bacteria in the treatment and prevention of localised candidosis. *Mycoses* 2012; 55: 17-26
72. Martinez RC, Seney SL, Summers KL, Nomitzo A, de Martinis FC, Reid G. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 on the ability of *Candida albicans* to infect cells and induce inflammation. *Microbiol Immunol* 2009; 53: 487 - 495

73. Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD, Prospective assessment of pregnancy outcome after first-trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 176: 1645-1650
74. Mathema B, Cross E, Dun E, et al. Prevalence of vaginal colonization by drug-resistant candida species in college-age women with previous exposure to over-the-counter azole antifungals. *Clin Inf Dis* 2001; 33: E 23 - 27
75. Meinhof W. Die Salzsäure-Toleranz von *Candida albicans*. *Mykosen* 1974; 17: 339 - 347
76. Mendling W. Die Torulopsidose in der Frauenheilkunde, *Geburtsh/ Frauenheilk* 1984; 44: 583-586
77. Mendling W. Azoles in the therapy of vaginal candidosis. In: Berg D, Plempel M (eds) *Sterol biosynthesis inhibitors*. Ellis Horwood, Chichester 1988, pp 480-506
78. Mendling W, Koldovsky U. Investigations by cell-mediated immunologic tests of therapeutic trials with thymopentin in vaginal mycoses. *Inf Dis Obstet Gynecol* 1996; 4: 225-231
79. Mendling W, Gutschmidt J, Gantenberg R, Andrade P, Schönian G. Vergleich der Stammspezifität von Hefepilzen verschiedener Lokalisationen bei Frauen mit Vaginalcandidosen und deren Partnern. *Mycoses* 1998; 41 (Suppl. 2): 22-25
80. Mendling W, Krauss C, Fladung B. A clinical multi-center-study comparing efficacy and tolerability of topical combination therapy with Clotrimazole (Canesten, two formats) with oral single dose fluconazole (Diflucan) in vulvovaginal mycoses. *mycoses* 2004; 47: 136-142
81. Mendling W, Niemann D, Tinteln K. Vaginal Colonisation with *Candida* Species with Special Focus on *Candida dubliniensis*. A. Prospective Study. *Geburtsh Frauenheilk* 2007; 67: 1132-1137
82. Mendling W, Seebacher C. Vulvovaginalkandidose. AWMF-Guideline 013/004 (S1) 2008
83. Mendling W. *Vaginose, Vaginitis, Zervizitis und Salpingitis*. 2. Auflage. Springer Heidelberg 2006.
84. Mendling W, Spitzbart H. Antimykotische Therapie der vaginalen Hefepilz-Kolonisation von Schwangeren zur Verhütung von Kandidamykosen beim Neugeborenen. AMWF, Guideline 015/042 (S 1) 2008
85. Mendling W, Koldovsky U. Investigations by cell – mediated immunologic tests of therapeutic trials with thymopentin in vaginal mycoses. *Inf Dis Obstet Gynecol* 1996; 4: 225 – 231
86. Mendling W, Birkner V. Die Vakzination mit inaktivierten Laktobazillen oder Heliotherapie kann die Lebensqualität von Frauen mit chronisch rezidivierender vulvovaginaler Kandidose verbessern. – Eine prospektive, 3-armige randomisierte Studie. *Geburtsh Frauenheilk* 2011; 71: 767-772
87. Mendling W, Schlegelmilch R. Die 3tägige Kombinationsbehandlung der Vulvovaginalkandidose mit Clotrimazol 200 mg Vaginaltabletten und Clotrimazol Crème für die Vulva ist signifikant besser als die mit Vaginaltabletten allein. Eine ältere multizentrische, Plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie und ihre Bedeutung für Therapieempfehlungen. *Geburtsh Frauenheilk* 2014; in Druck
88. Meyer H, Göttlicher S, Mendling W. Stress as a cause of chronic recurrent vulvovaginal candidosis and the effectiveness of the conventional antimycotic therapy. *Mycoses* 2006; 48: 202-209
89. Molgaard-Nielsen D, Pasternak B, Hviid A. Use of Fluconazole during Pregnancy and Risk of Birth defects. *N Engl J Med* 2013; 369: 830-9
90. Moraes PSA, de Lima Goiaba S, Taketoni EA,. *Candida albicans* allergen immunotherapy in recurrent vaginal candidiasis. *Invest Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 305 – 309
91. Müller J, Nold B, Kubitz D, Baumert J. Quantitative Untersuchungen über die Döderlein-Flora gesunder sowie mykosekranker Probandinnen unter lokaler Isoconazo-Nitrat-Therapie. In: Seeliger HPR (ed) *Gyno – Travogen*, Monographie Excerpta Medica. Amsterdam Oxford Princeton 1981: 81 – 93

92. Mylonas I, Bergauer F. Diagnosis of vaginal discharge by wet mount microscopy: a simple and underrated method. *Obstet Gynecol Surv* 2011; 66: 359-68
93. Naglik J, Albrecht A, Bader O, Huber B. *Candida albicans* proteinases and host/pathogen interactions. *Cellular Microbiology* (2004); 6 (10): 915-926
94. Neves NA, Carvalho LP, de Oliveira MA, et al. Association between atopy and recurrent vaginal candidosis. *Clin Exp Immunol* 2005; 142: 167 – 171
95. Niewerth M, Kunze D, Seibold M, Schaller M, Korting HC, Hube B. Ciclopirox Olamine Treatment Affects the Expression Pattern of Metabolism Proteins, and Drug Resistance Factors. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1805 - 1817
96. Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M, Bond C, Mollison J, Ludbrook A. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17; (4): CD002845
97. Nyirjesy P, Seeney SM, Grody MHT, Jordan CA, Buckelew HR. Chronic fungal vaginitis: The value of cultures. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:820-823
98. Nyirjesy P, Alexander AB, Weitz MV. Vaginal candida parapsilosis: pathogen or bystander? *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005; 13: 37 - 41
99. Odds FC. *Candida and Candidosis*. 2nd ed. Baillière Tindall, WB Saunders, England 1988
100. Odds FC, Arai T, Disalvo AF et al. Nomenclature of fungal diseases : a report and recommendations from a sub-Committee of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM). *J Med Vet Mycol* 1992; 30: 1-10
101. Paulitsch A, Weger W, Ginter-Hanselmayer G, Marth E, Buzina W. A 5-Year (2000 – 2004) epidemiological survey of *Candida* and non-candida yeasts species causing vulvovaginal candidiasis in Graz, Austria. *Mycoses* 2006; 49: 471 - 475
102. Phillips AJ. Treatment of non-albicans candida vaginitis with amphotericin B vaginal suppositories. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 2009 - 2012
103. Pirotta MV, Gunn JM, Chondros P. “Not thrush again” Women’s experience of post-antibiotic vulvovaginitis. *Med J Aust* 2003; 179: 43 - 46
104. Pirotta M et al. Effect of lactobacillus in preventing post-antibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomized controlled trial. *BMJ* 2004; 329: 548-551
105. Pirotta MV, Garland SM,. Genital *Candida* species detected in samples from women in Melbourne, Australia, before and after treatment with antibiotics. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3213 - 3217
106. Pitsoni E, Lavazzo C, Falagas ME. Itraconazole vs fluconazole for the treatment of uncomplicated acute vaginal and vulvovaginal candidiasis in nonpregnant women: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Feb; 198 (2): 153-160
107. Plempel M. Pharmakokinetik der Imidazol-Antimykotika. *Mykosen* 1980; 23: 16-27
108. Powell BL. Identification of a 173 – estradiol – binding protein in *Candida albicans* and *Candida (Torulopsis) glabrata*. *Exp Mycology* 1984; 8: 304
109. Quereux C, Gelas B, Chevallier T, Petit F, Micheletti MC. Evaluation of the efficacy and speed of action of sertaconazole nitrate suppository and cream combined treatment for vulvovaginal candidiasis. *Gynecol Obstet Fertil* 2000; 28: 238 - 244
110. Ray D, Goswami R, Bomerjee U, et al. Prevalence of *Candida glabrata* and its response to boric acid vaginal suppositories in comparison with oral fluconazole in patients with diabetes and vulvovaginal candidiasis. *Diabetes Care* 2007; 30: 312 - 317
111. Raska M, Belakova J, Horynova M, Krupka M, Novotny J, Sebestova M, Weigl E. Systemic and mucosal immunization with *Candida albicans* hsp90 elicits hsp90 – specific humoral response in vaginal mucosa which is further enhanced during experimental vaginal candidiasis. *Med Mycol* 2008; 46: 411 420
112. Reed BD, Zazone P, Pierson LL, Gorenflo DW, Horrecks J. *Candida* transmission and sexual behaviour as risk for a repeated episode of *Candida* vulvovaginitis. *J Womens Health (Larchmt)* 2003; 12: 979 – 989

113. Richter SS, Galask RP, Messer SA, Hollis RJ, Diekema DJ, Pfaller MA. Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. *J Clin Microbiol* 2005; 42: 2155 - 2162
114. Rigg D, Miller MM, Metzger WJ. Recurrent allergic vulvo-vaginitis treatment with *Candida albicans* allergen immunotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 332-336
115. Ritter W. Pharmacokinetics of azole compounds. In: Berg D, Plempel M (eds) *Sterol biosynthesis inhibitors*. Ellis Horwood, Chichester 1988, pp 397-429
116. Roberts CL, Rickard K, Kotsiou G, Morries JM. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open-label pilot randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011; 11: 18. Doi: 10.1186/1471-2393-11-18
117. Romani L. Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 275-88
118. Rosedale N, Browne K. Hyposensitisation in the management of recurring vaginal candidiasis. *Ann Allergy* 1979; 43: 250-253
119. Roth AC, Milsom I, Forssman L, Wåhlén P. Intermittent prophylactic treatment of recurrent vaginal candidiasis by postmenstrual application of a 500 mg clotrimazole vaginal tablet. *Genitourin Med* 1990; 66: 357-360
120. Rüchel R, Fegeler R, Trost M. Comparison of secretory proteinases from different strains of *Candida albicans*. *Sabouraudia* 1982; 20: 233-244
121. Rusch K, Schwiertz A. *Candida* autovaccination in the treatment of vulvovaginal *Candida* infections. *Int J Gynecol Obstet* 2007; 96: 130
122. Rylander E, Berglund A-L, Krassny C, et al. Vulvovaginal candida in a young sexually active population: prevalence and association with oro-genital sex and frequent pain at intercourse. *Sex Transm Infect* 2004; 80: 54-7
123. Savini V, Catavittello, C, Manua A, Talia M, Febbo F, Balbinot A, d' Antonio D. Two cases of vaginitis caused by Itraconazole – resistant *Saccharomyces cerevisiae* and review of recently published studies. *Mycopathologia* 2008; 166: 47 - 50
124. Scheklakow ND, Deletorski WW, Goldoa OA. Veränderungen der Ultrastruktur von *Candida albicans* unter Einwirkung von Polyen-Antibiotika. *Mykosen* 1980; 24: 140 – 152
125. Schnell JD. Epidemiology and prevention of peripartur mycoses. *Chemother* 1982; 28 (Suppl. I): 66-72
126. Schnell JD, Voigt WH. Das Verhalten von Sprosspilzen am nicht verhornenden Plattenepithel. *Arch Gynaekol* 1974; 217: 377 – 382
127. Shahid Z, Sobel JD. Reduced fluconazole susceptibility of *Candida albicans* isolates in women with recurrent vulvovaginal candidiasis: effects of long-term fluconazole therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 64: 354-6
128. Singh S, Sobel JD, Bhargava P, Boikov D, Vasquez JA. Vaginitis due to *Candida krusei*: epidemiology, clinical aspects, and therapy. *Clin Inf Dis* 2002; 35: 1066 – 70
129. Sobel JD. Management of recurrent vulvovaginal candidiasis with intermittent ketoconazole prophylaxis. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 435-440
130. Sobel JD. Vaginitis due to *Saccharomyces cerevisiae*: Epidemiology, clinical aspects, and therapy. *Clin Inf Dis* 1993; 16: 93-99
131. Sobel JD. Vulvovaginitis due to *Candida glabrata*. An emerging problem. *Mycoses* 1998; 41 (Suppl. 2): 18-21
132. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*. 2007; 369: 1961-1971
133. Sobel JD, Harold C, Wiesenfeld MD et al. Maintenance Fluconazole Therapy for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. *N Engl J Med* 2004; 351: 876-883
134. Sobel JD, Myers PG, Kaye D, Leviston ME. Adherence of *Candida albicans* to human vaginal and buccal epithelial cells. *J Infect Dis* 1981; 143: 76-82
135. Sobel JD, Zervos M, Reed BD et al. Fluconazole susceptibility of vaginal isolates obtained from women with complicated *Candida* vaginitis: Clinical implications. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 34-38
136. Spacek J, Jilek P, Buchtav, Förstl M, Hronek M, Holeckova M. The serum levels of calcium, magnesium, iron and zinc in patients with recurrent vulvovaginal candidosis during attack, remission and in healthy controls. *Mycoses* 2005; 48: 391-395

137. Spinillo A, Capuzzo E, Egbe TO, Baltaro P, Nicola S, Piazzì G. *Torulopsis glabrata* vaginitis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 993-998
138. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Skenderi Z, Mendling W, Dörrfel Y, Schilling J, Halwani Z, Jiang XF, Verstraelen H. Infection through Structured Polymicrobial *Gardnerella* biofilms (StPM-GB). *Histol Histopathol* 2013; accepted for print
139. Tarry W, Fisher M, Shen S, Mawhinney M. *Candida albicans*: The estrogen target for vaginal colonization. *J Surg Res* 2005; 129: 278-282
140. Thoden J, Potthoff A, Bogner JR, Brockmeyer NH, Esser S, Grabmeier-Pfistershammer K, Haas B, Hahn K, Härter G, Hartmann M, Herzmann C, Hutterer J, Jordan AR, Lange C, Mauss S, Meyer-Olson D, Mosthaf F, Oette M, Reuter S, Rieger A, Rosenkranz T, Ruhnke M, Schaaf B, Schwarze S, Stellbrink HJ, Stocker H, Stoehr A, Stoll M, Träder C, Vogel M, Wagner D, Wyen C, Hoffmann C. Therapy and prophylaxis of the opportunistic infections in HIV-infected patients : a guideline by the German and Austrian AIDS societies (DAIG/ÖAG) (AWMF 055/066). *Infection* 2013 ; 41 (Suppl 2) : S91-115
141. Thrombore DJ, Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis: vaginal epithelial cells susceptibility to *Candida albicans* adherence. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 810 – 812
142. Tietz HJ. Gezieltes Vorgehen gegen Problemkeime. *Gyn Geburtsh* 2009; 7-8: 41-44
143. Tietz HJ. *Candida glabrata*: Pathogenität und Stand der Dinge. *Hautarzt* 2012; 63: 868-71
144. Upmalis DH, Cone FL, Lamia CA, Reisman H, Rodriguez – Gomez G, Gilderman L, Bradley L. Single-dose miconazole nitrate vaginal ovule in the treatment of vulvovaginal candidiasis: two single-blind, controlled studies versus miconazole nitrate 100 mg cream for 7 days. *J. Womens Health Gend Based Med* 2000; 9: 421 – 429
145. Vecciarelli A, Pericolini E, Pietrella D. New Approaches in the Development of a Vaccine for Mucosal Candidiasis: Progress and Challenges. *Front Microbiol* 2012; 3: 294. doi: 10.3389/fmicrobiol.2012.00294 Vermitsky JP, Self MJ, Chadwick SG et al., Survey of vaginal flora–flora *Candida* species isolates from women of different age groups by use of species-specific PCR detection. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 1501-3
146. Wajnberg M, Wajnberg A. Doppelblind-Vergleichsstudie mit Ciclopyroxolamin- und Miconazol-Vaginalcreme bei vulvovaginaler Kandidose. *Mykosen* 1981 ; 24 (12) : 721-730
147. Walker PP, Reynolds MT, Ashbee HR, Bown C, Evans FG. Vaginal Yeasts in the era of “over the counter” antifungals. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 437 - 238
148. Watson MC, Grimshaw JM, Bond CM, Mollison J, Ludbrook A. Oval versus intravaginal imidazole and triazole antifungal treatment of uncomplicated Candidiasis (thrush): A systemic review. *BJOG* 2002; 109: 85 - 89
149. Weissenbacher TM, Witkin SS, Gingelmaier A, Scholz C, Friese K, Mylonas I. Relationship between recurrent vulvovaginal candidosis and immune mediators in vaginal fluid. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 144: 59 – 63
150. Weissenbacher T, Witkin SS, Ledger WJ, et al. Relationship between clinical diagnosis of recurrent vulvovaginal candidiasis and detection of candida species by culture and polymerase chain reaction. *Arch Gynecol Obstet* 2008;
151. van de Wijgert JH, Verweij MC, Turner AN, Morrison CS. Hormonal contraception decreases bacterial vaginosis but oral contraception may increase candidiasis: implications for HIV transmission. *AIDS* 2013; Epub ahead of print
152. Wilson C. Recurrent vulvovaginal candidiasis; an overview of traditional and alternative therapies. *Adv Nurse Pract.* 2005; 13 (5): 24-9
153. Witkin SS, Jeremias J, Ledger WJ. A localized vaginal allergic response in women with recurrent vaginitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988 81: 412-416
154. Witkin SS, Giraldo P, Linhares D. New insights into the immune pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 3: 114-118

155. Witt A, Kaufmann U, Bitschnau M, Tempfer C, Ozbal A, Haytoglu E, Gregor H, Kiss H. Monthly itraconazole versus classic homeopathy for the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis: a randomised trial. *BJOG* 2009; 11; 1499-505
156. Wozniak KL, Palmer G, Kutner R, Fidel PL Jr. Immunotherapeutic approaches to enhance protective immunity against *Candida vaginitis*. *Med Mycol.* 2005 Nov; 43 (7): 589-601
157. Xu J, Schwartz K, Bartoces M, Monsur J, Severson RK, Sobel JD. Effect of antibiotics on vulvovaginal candidiasis: a MetroNet study. *J Am Board Fam Med* 2008 Juli-Aug; 21 (4) 261-208
158. Young GL, Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush in pregnancy) (review). *The Cochrane Database of systematic Reviews* 2001, Issue 4 Art No CD 000225. The Cochrane Collaboration. John Wiley & Sons, Ltd. 2005
159. von Zglinicki W. Die Hormonspirale als Ursache für chronische Infektionen. Dissertation (Prof. HJ Tietz), Charité 2011

Anhang Leitlinienreport

1. Konsensverfahren

Die Leitlinie wurde unter repräsentativer Beteiligung der Adressaten erstellt. Da es sich um eine Aktualisierung mit überschaubaren Änderungen handelte, wurde auf eine Konsensuskonferenz verzichtet. Die aktualisierte Fassung wurde als Vorschlag durch den Leitlinienkoordinator erarbeitet und an die Gruppe versandt. Änderungen wurden im schriftlichen DELPHI-Verfahren eingeholt und durch den Koordinator zusammengefasst und eingepflegt. In insgesamt drei DELPHI-Runden (Runde 2+3 anonymisiert) wurde die aktuelle Endversion einvernehmlich (100% Zustimmung) verabschiedet.

2. Patientenbeteiligung.

Patientenvertreter waren mangels einschlägiger Patientenorganisationen nicht beteiligt.

3. Bewertung und Umgang mit potentiellen Interessenkonflikten

Alle Beteiligten füllten das AWMF-Formular aus. Die Mehrheit der Beteiligten hat finanziell honorierte Beziehungen zu Industrieunternehmen. Eine spezifische Bewertung von Interessenkonflikten fand nicht statt. Als protektiv für eine verzerrte Darstellung von Ergebnissen durch die Leitliniengruppe wird die formal konsensbasierte Erarbeitung gesehen.

4. Beteiligung von Fachgesellschaften/Verabschiedung

Diese Leitlinie wurde von folgenden Fachgesellschaften und Teilnehmern konsentiert:

- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
- AG für Infektionen und Infektionsimmunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe (AGII)
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
- Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft (DMyKG)

Gynäkologen

Prof. Dr. med. Werner Mendling, Deutsches Zentrum für Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe, Wuppertal, DGGG, AGII, DMyKG (federführend und verantwortlich)

Prof. Dr. med. Klaus Friese, Universitäts - Frauenklinik München, DGGG, AGII

Prof. Dr. med. Ioannis Mylonas, Universitäts - Frauenklinik München, DGGG, AGII

Prof. Dr. med. Ernst-Rainer Weissenbacher, München, DGGG, AGII

Dermatologen

Prof. Dr. med. Jochen Brasch, Universitätsklinikum Kiel, DDG, DMykG (federführend)

Prof. Dr. med. Martin Schaller, Universitätsklinikum Tübingen, DDG, DMykG

Prof. Dr. med. Peter Mayser, Universitätsklinikum Giessen, DDG, DMykG

Prof. Dr. med. Isaak Effendy, Klinikum der Stadt Bielefeld, DDG, DMykG

Prof. Dr. med. Gabriele Ginter-Hanselmayer, Universitätsklinikum Graz/Österreich, DMykG

Mikrobiologen

Prof. Dr. med. Herbert Hof, Mannheim, DMykG

Hämato-Onkologen

Prof. Dr. med. Oliver Cornely, Universitätsklinikum Köln, DMykG

Prof. Dr. med. Markus Ruhnke, Charité Berlin, DMykG

5. Gültigkeit/Aktualisierung

Die Gültigkeit der Leitlinie wurde durch den Vorstand der DGGG und die DGGG-Leitlinienkommission im Dezember 2013 bestätigt.

Die Gültigkeitsdauer der Leitlinie geht bis 12/2016.

Sollten sich zwischenzeitlich potentiell relevante Änderungen ergeben, werden diese der Leitliniengruppe durch den Koordinator mitgeteilt und entschieden, ob eine Änderung/ein Addendum erforderlich ist. Kommentare zu Leitlinie sind erwünscht.

Ansprechpartner ist der Leitlinienkoordinator: Prof. W. Mendling;

eMail: w.mendling@t-online.de

Tabelle 1: *Candida*-Kolonisation der Vagina bei gesunden Frauen (Mendling et al. 2007)

Spezies	HIV- neg. n = 383		HIV- pos. n = 66	
		100 %		100 %
<i>Candida</i>				
positiv	88	22.9	24	36.4
alle	88	100	24	100
<i>C. albicans</i>	77	87.5	14	58.3
<i>C. glabrata</i>	6	6.8	8	33.3
<i>C. krusei</i>	2	2.3	0	0
<i>C. dubliniensis</i>	1	1.1	0	0
<i>C. parapsilosis</i>	1	1.1	1	4.2
<i>C. famata</i>	1	1.1	0	0
<i>C. magnoliae</i>			1	4.2

p = 0.001

Tabelle 2: Verteilung der vaginalen *Candida*arten bei HIV-negativen kolonisierten Frauen (Mendling et al. 2007)

Patientinnen	prämenopausal		postmenopausal		schwanger		nicht schwanger	
alle	n = 338		n = 45		n = 192		n = 146	
mit positiver Kultur	n = 92 (23.3%)		n = 6 (13.3%)		n = 52 (27.1%)		n = 30 (20.5%)	
	p = 0.003				p = 0.02			
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>C. albicans</i>	75	91.5	2	33.3	48	92.3	27	90.0
<i>C. glabrata</i>	4	4.9	2	33.3	2	3.8	2	6.7
<i>C. krusei</i>	1	1.2	1	16.7	1	1.9	0	-
<i>C. dubliniensis</i>	1	1.2	0	--	1	1.9	0	-
<i>C. famata</i>	0	-	1	16.7	0	-	0	-
<i>C. parapsilosis</i>	1	1.2	0	-	0	-	1	3.3

Tabelle 3: Verteilung der *Candida*arten bei 472 Fällen von akuter Vaginalkandidose in Polen und Deutschland (Mendling et al. 2004)

	n	%
akute <i>Candida</i>-Vulvovaginitis	472	100
<i>C. albicans</i>	450	95.3
<i>C. glabrata</i>	10	2.1
<i>C. krusei</i>	4	0.9
andere (<i>C. tropicalis</i> , <i>C. kefyr</i> , <i>C. africana</i> , <i>S. cerevisiae</i>)	11	2.3

Tab. 4: Antimykotika gegen Vulvovaginalkandidosen

Polyene (seit ca. 1960):

Nystatin – Vaginaltabletten oder Vaginalzäpfchen 100.000 I.E., 200.000 I.E. zur 6 Tage - Therapie, Nystatin – Creme, Nystatin-Salbe.

Amphotericin B (in Deutschland für vaginale Therapie nicht mehr im Handel)

Imidazole (seit ca. 1970):

Clotrimazol, Miconazolnitrat, Econazolnitrat, Fenticonazolnitrat u. a. als Vaginaltabletten, -Vaginalovula, -- Vaginalcremulum, Vaginalcreme, als Hautcreme (für Vulva oder Perianalregion), z. B. zur 1-Tag-Therapie 500 mg Clotrimazol-Vaginaltablette oder 600 mg Fenticonazolnitrat – Vaginalovulum, als 3-Tage-Therapie z. B. Clotrimazol 200 mg Vaginaltabletten oder 2% Vaginalcreme, als 6-Tage-Therapie 100 mg Clotrimazol Vaginaltabletten oder 1% Vaginalcreme, usw.

Orales Imidazol (seit ca. 1980):

Ketoconazol (in Deutschland nicht mehr im Handel)

Triazole (seit ca. 1990):

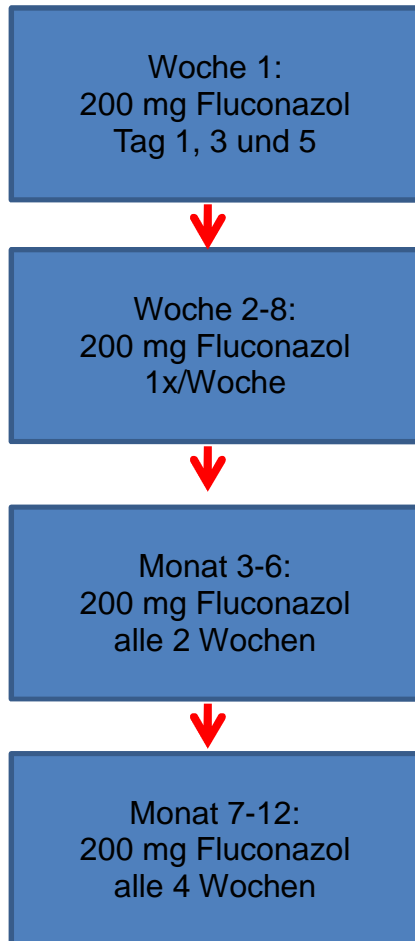
Fluconazol 150 mg Hartkapseln zur 1-Tag-Therapie, Fluconazol 50 mg, 100 mg, 200 mg Kapseln.

Itraconazol Hartkapseln 100 mg, 2 x 200 mg als 1-Tag-Therapie

Ciclopiroxolamin (für gynäkologische Therapie seit ca. 1995):

Vaginalcreme 10 mg/g: 50 mg täglich für 6 Tage

Tabelle 5: Individualisierte, Dosis-reduzierende Erhaltungstherapie mit Fluconazol bei chronisch rezidivierender Vulvovaginalkandidose (Donders et al. 2008)



- Voraussetzung für nächste Stufe:
klinisch symptomfrei, Mykologie (Mikroskopie, Kultur)
negativ, sonst zurück
- Optimale Responder:
beenden nach 1 Jahr ohne Rezidiv
- Suboptimal:
symptomfrei, aber Rezidiv oder symptomfrei kolonisiert
- Nonresponder:
zumindest 2 Rezidive

22.11.2016: Gültigkeit der Leitlinie nach Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 31.12.2017

Erstellungsdatum: 01/1997
(unter Register-Nr. 013/004)

Überarbeitung von: 12/2013

Nächste Überprüfung geplant: 12/2016

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**